

PATHOLOGISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT ZÜRICH  
DIREKTOR: PROFESSOR DR. H. VON MEYENBURG  
ARBEIT UNTER LEITUNG VON PROFESSOR DR. H. U. ZOLLINGER

---

Untersuchungen  
über die accidentelle Thymusinvolution  
vermittels eines modifizierten Diabetes-Testes und  
einer neuen verfeinerten Glucosurieprobe

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von

THEOPHIL WYSS

von Dulliken (Sol.)

genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. v. Meyenburg  
und von Prof. Dr. H. U. Zollinger

Zürich, 1953

Buchdruckerei Carl Meyer, Rapperswil SG



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

PATHOLOGISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

DIREKTOR: PROFESSOR DR. H. VON MEYENBURG

ARBEIT UNTER LEITUNG VON PROFESSOR DR. H. U. ZOLLINGER

---

Untersuchungen  
über die accidentelle Thymusinvolution  
vermittels eines modifizierten Diabetes-Testes und  
einer neuen verfeinerten Glucosurieprobe

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von

THEOPHIL WYSS

von Dulliken (Sol.)

genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. v. Meyenburg  
und von Prof. Dr. H. U. Zollinger

Zürich, 1953

Buchdruckerei Carl Meyer, Rapperswil SG



## I. Einleitung und Begründung

Die physiologische Rolle des Thymus ist noch ungeklärt. Bei der Prüfung von Einzelfaktoren fand *Ch. Bomskov* (1), dass mit sog. «Thymusöl» injizierte Ratten und Meerschweinchen eine Erhöhung des Blutglucosetiters und eine Glucosurie aufwiesen. Ausserdem wurde eine Lymphocytose und eine Verminderung des Glykogengehaltes von Leber und Myocard festgestellt.

Auf Grund dieser und weiterer Untersuchungen stellte *Ch. Bomskov* das Postulat eines «diabetogenen Thymus-Hormons» auf, welches im unverseifbaren Anteil des Thymus-Oels vorhanden sei. Als Kriterium für die diabetogene Aktivität wurde die Senkung des Leber-Glykogengehaltes verwendet.

Diese Untersuchungen wurden von verschiedenen Autoren (2) wiederholt; die Resultate von *Bomskov* konnten jedoch nicht bestätigt werden.

Schon viele Autoren haben von der *accidentellen Thymusinvolution* gesprochen. Unter diesen Autoren seien insbesondere *J. A. Hammar* (3) erwähnt, der sie 1912 erstmals beschrieb und der 1936 einen umfassenden Ueberblick über die gesamte Thymusforschung gab.

Nach *H. Selye* (4) kann diese accidentelle Thymusinvolution experimentell durch Applikation von Follikuloiden, Luteoiden, Androgenen und Glucocorticoiden erzeugt werden. Sie besteht makroskopisch in einer rapiden Gewichtsabnahme des Thymus und wird als physiologische Reaktion des Organismus auf irgend eine unspezifische Belastung, wie z. B. Hunger, akute Infekte, Kälte, Bestrahlung, Gravidität usw., aufgefasst.

Mikroskopisch findet man regelmässig eine Verschmälerung der Rinde mit lymphoklastischer Reaktion an der Rinden-Mark-Grenze. Das Thymusreticulum hingegen hypertrophiert und bildet Epitheloidverbände, die den Aspekt einer endokrinen Drüse bieten können. Diese Thymusinvolution ist reversibel; einige Wochen nach Ablauf der Belastung hat der Thymus seine Ausgangsgrösse wieder erreicht.

Im Jahre 1912 beobachtete *C. Hart* (5), dass bei Kalb, Katze und Hund während der accidentellen Involution eine bedeutende Lipoidspeicherung in den Reticulumzellen des Thymusmarks stattfindet. Diese Lipoidspeicherung ist dem Involutionsgrade proportional.

Diese Beobachtungen können als Hinweis aufgefasst werden, dass während der accidentellen Thymusinvolution eine Produktion von besonderen Stoffen stattfindet. Die Untersuchung dieses Involutionsstadiums erscheint daher besonders aussichtsreich.

Die vorliegende Arbeit hat nun das Ziel, abzuklären, ob *der accidentell involvierte Thymus der Produzent des von Ch. Bomskov postulierten diabetogenen Hormons ist.*

Diese Annahme findet eine gewisse Stütze durch die klinische Tatsache, dass ein latenter Diabetes durch Faktoren, die eine accidentelle Thymusinvolution bewirken, wie z. B. akute Infekte, manifest gemacht werden kann.

## II. Experimenteller Teil

### *A) Versuchsmethodik*

Der Verfasser nahm an der Fleischschau im Schlachthof Zürich teil. Sobald ein accidentell involvierter Kalbsthymus festgestellt wurde, wurde sowohl Cervical- wie Thoracalteil ausgesondert und sofort verarbeitet. Das Material wurde vom Fettgewebe befreit, mechanisch zerkleinert und mit frischem, peroxydfreiem Narkose-Aether bei 20 Grad extrahiert. Der Aetherextrakt wurde in Sesamöl gelöst und nach eigener Methode an jungen Ratten getestet.

### *Neue Versuchsmethodik zur Testung auf diabetogene Aktivität:*

Die Ratten wurden mit Aether knapp über das Excitationsstadium hinaus narkotisiert und mit dem Extrakt intraperitoneal injiziert. In der gleichen Anästhesie erhielten sie per Schlundsonde 1.5 cc 50 % Glucoselösung, rezenter gemischt mit 0.5 cc 10 % Na-Bicarbonatlösung. Als Sonde diente ein Stück Ureterenkatheter, das mittels einer Injektionsnadel an eine 5 cc-Spritze angeschlossen war. Es war wichtig, dass der Ureterenkatheter gerade die richtige Weichheit aufwies; da die Lösung ihn rasch aufweichte, musste er häufig gewechselt werden.

Genau *eine Stunde* nach der Injektion wurde die Ratte durch Abdominalmassage zur Miktion veranlasst und einige Tropfen Urin mit Chromatographie-Fliesspapier aufgefangen. Darauf wurde in einer neuen Aetheranästhesie mit einer sterilen Schere der Schwanz skarifiziert und mit der Blutzuckerpipette 0.1 cc Blut aufgefangen. Dieses Blut wurde sofort in die bereitstehende Lösung aus 5 cc 0.45 % Zinksulfat und 1 cc 0.1 n Natronlauge eingeführt und der Blutglucosetiter nach der Methode von Hagedorn-Jensen bestimmt.

Ein kleines Stücklein von 3×3 mm Kantenlänge des mit Urin getränkten und getrockneten Fliesspapiers wurde in 0.8 cc Fehlinglösung erhitzt. Durch Vergleich mit Standard-Glucoselösungen von 0.5 bis 10.0 % wurde eine quantitative Abschätzung vorgenommen:

- |                         |                                                                   |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Urin nicht reduzierend: | Papierchen bleibt blau.                                           |
| 0.5 bis 1.0 % Glucose:  | Papierchen grün, Lösung bleibt blau.                              |
| 1.0 bis 3 % Glucose:    | Papierchen schwach rot, wenig roter Bodensatz.                    |
| 5 bis 10 % Glucose:     | Papierchen satt rot, dicker Bodensatz von $\text{Cu}_2\text{O}$ . |

Von einer Zählung der Lymphocyten und Gesamt-Leucocyten wurde abgesehen, da bei Kontrollen ungeheure physiologische Schwankungen festgestellt wurden. Ebenso wurde auf eine Bestimmung des Leber-Glykogens verzichtet, da es sich hierbei um eine sehr zweifelhafte Grösse handelt, die von einer Unzahl externer Faktoren abhängt.

Die *Aetherextrakte* zeigten nun bei dieser Versuchsanordnung *niemals eine diabetogene Wirkung*, auch dann nicht, wenn die Expositionszeit auf 2 Stunden und mehr verlängert wurde. Der Urin war niemals reduzierend und die Blutglucosewerte bewegten sich meist zwischen 90 und 120 mg%.

## *B) Vergleich zwischen Aetherextrakten und Alkoholextrakten*

Wenn nun die Aetherextrakte scheinbar nicht diabetogen wirken, dann muss das «diabetogene Prinzip» noch im restlichen Thymusmaterial stecken. Daher wurde das mit Aether vorextrahierte Thymusmaterial bei 20 Grad mit reinem 96 % Alkohol nachextrahiert. Dieser Alkoholextrakt wurde auf dem Wasserbad von 40 Grad bis zur völligen Entfernung des Alkohol mit der Wasserstrahlpumpe eingedampft.

### *Beschreibung des Extraktionsprozedere*

Das Thymusmaterial wurde sorgfältig vom Fettgewebe befreit und mit einer Spezial-Hackmaschine zerkleinert, mit dem gleichen Volumen frischen Narkose-Aethers versetzt und kräftig geschüttelt. Dieser Arbeitsgang war bis spätestens 30 Minuten nach Schlachtung des Kalbes beendet. Das mit Aether versetzte Thymusmaterial quillt nun stark und vermehrt sein Volumen um fast 100 %. Dieses Gemisch wird eine Stunde stehen gelassen. Dann wird der überstehende Aether abdekantiert. Sogleich wird neuerdings Aether zugegeben und wieder dekantiert. Diese Dekantierung wird fünfmal wiederholt und liefert nach Verdampfung des Aethers den «Aetherextrakt».

Das gequollene Thymusmaterial wird nun mit dem gleichen Volumen reinen 96 % Alkohols versetzt und kräftig geschüttelt. Dadurch verwandelt sich die zähe Masse sofort in eine dünnflüssige Emulsion. Diese Emulsion wird eine Stunde stehen gelassen und dann durch ein mit Alkohol befeuchtetes Cellulosefilter filtriert. Auf dem Filtrat scheiden sich z. T. noch Lipidstoffe ab, die durch eine zweite Filtration entfernt werden.

Das erhaltene klare Filtrat wird nun auf dem Wasserbad von 40 Grad mit der Wasserstrahlpumpe eingedampft. Dabei entsteht eine intensive und äusserst lästige Schaumbildung; die Vacuumeindampfung musste daher in einem riesigen weitläufigen Glasgefäss vorgenommen werden.

Das ursprünglich klare Filtrat beginnt sich mit dem Verdampfen des Alkohols rasch zu trüben, wobei Lipoidstoffe ausfallen und sich an den Rand des Gefässes heften. Sobald eine Eindampfung auf ca. 50 % erreicht ist, erlischt die lästige Schaumbildung und an den Wänden des Glasgefässes lagern sich Lipoidmassen ab, die offenbar für die Oberflächenaktivität des Filtrates verantwortlich waren. Diese Lipide wurden isoliert und separat geprüft: das diabetogene Prinzip ist darin nicht enthalten.

Mit fortschreitender Eindampfung siedet die restliche Flüssigkeit äusserst schwer und es wurde von einer völligen Eindampfung zur Trockene abgesehen. Die erhaltene dickflüssige Emulsion wurde mit Aq. dest. auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt, das dem Ausgangsgewicht an Thymusmaterial proportional war. Die Aufbewahrung erfolgte bei minus 10 Grad.

Die aus dem Alkoholextrakt gewonnene wässrige Emulsion zeigt einen milchigen Aspekt und einen charakteristischen Geruch; sie wurde einer Versuchsreihe von jungen Ratten injiziert, während die Kontrolltiere den Aetherextrakt erhielten. Es kam die vorgehend beschriebene Versuchsmethode zur Anwendung.

#### *Versuchsergebnisse:*

Die mit Aetherextrakt behandelten Versuchstiere zeigten praktisch keine Veränderungen der Glucosetoleranz. Dagegen wiesen die mit der aus dem Alkoholextrakt hergestellten wässrigen Emulsion injizierten Tiere eine Stunde nach der Injektion folgende Symptome auf:

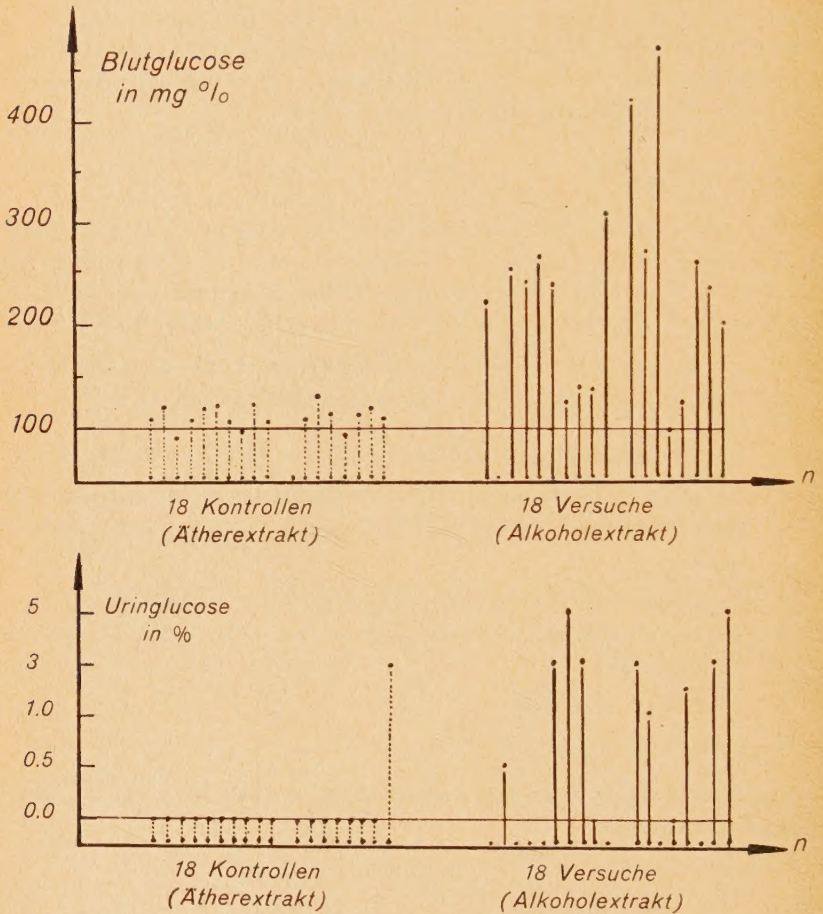
1. *Eindeutige Glucosurie*, proportional der Injektionsmenge.
2. *Erhöhte Blutglucosetiter*, meist von 200 bis 400 mg%.

Bei Ueberdosierung bzw. bei besonders aktiven Extrakten:

3. Cyanose des peripheren Blutes und drastische Reduktion der Kreislaufgrösse. (Es war fast kein Blut aus der Wunde auspressbar.)
4. Zum Teil kollapsähnlicher Zustand, mit Tachypnoe.
5. Zum Teil Sistieren der Diurese (es konnte kein Urin gewonnen werden).
6. Zum Teil Diarrhoe.
7. Zum Teil Exitus letalis.

Bei dieser Versuchsserie wurden sechs deutlich involvierte Kalbsthymen verwendet.

# Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse



Ordinaten: Blutglucose bzw. Uringlucose.

Abszissen: Anzahl Versuche = n.

Ausgezogene Linien: Werte der aus dem Alkoholextrakt gewonnenen Emulsion.

Gestrichelte Linien: Werte des Ätherextraktes (dient als Kontrolle).

Während die Ätherextrakte, von einer einzigen Ausnahme abgesehen, keine Abweichungen von der Norm erzeugten, bewirkte die aus dem Alkoholextrakt hergestellte wässrige Emulsion in 16 von 18 Fällen eine Glucosurie oder Hyperglucämie.

# Tabellierung der Versuchswerte

## Aetherextrakt (= Kontrolle)

| Tag | Thy-mus | Blut-glucose<br>mg % | Urin-glucose<br>% |
|-----|---------|----------------------|-------------------|
| 1   | EFG     | 108                  | neg.              |
|     |         | 120                  | neg.              |
|     |         | 86                   | neg.              |
| 2   | EFG     | 104                  | neg.              |
|     |         | 112                  | neg.              |
|     |         | 118                  | neg.              |
| 3   | EFG     | 101                  | neg.              |
|     |         | 95                   | neg.              |
|     |         | 123                  | neg.              |
| 4   | H       | 108                  | neg.              |
|     |         | ?                    | neg.              |
|     |         | 110                  | neg.              |
| 5   | IK      | 129                  | neg.              |
|     |         | 114                  | neg.              |
|     |         | 94                   | neg.              |
| 6   | IK      | 108                  | neg.              |
|     |         | 114                  | neg.              |
|     |         | 108                  | 3 %               |

## Wässrige Emulsion aus Alkoholextrakt

| Tag | Thy-mus | Blut-glucose<br>mg % | Urin-glucose<br>% |
|-----|---------|----------------------|-------------------|
| 1   | EFG     | 217                  | ?                 |
|     |         | ?                    | 0.5 %             |
|     |         | 250                  | ?                 |
| 2   | EFG     | 236                  | ?                 |
|     |         | 258                  | ?                 |
|     |         | 230                  | 3.0 %             |
| 3   | EFG     | 123                  | 5 %               |
|     |         | 132                  | 3 %               |
|     |         | 130                  | neg.              |
| 4   | H       | 305                  | ?                 |
|     |         | 414                  | 3 %               |
|     |         | 264                  | 1 %               |
| 5   | IK      | 460                  | ?                 |
|     |         | 100                  | neg.              |
|     |         | 122                  | 2 %               |
| 6   | IK      | 252                  | ?                 |
|     |         | 236                  | 3 %               |
|     |         | 190                  | 5 %               |

Fazit:

18 Aetherextraktinjektionen  
erzeugen 1 «Diabetes»

18 Alkoholextraktinjektionen  
erzeugen 16 «Diabetes»

Unter «Diabetes» verstehen wir hierbei entweder Glucosurie oder Hyperglucämie über 200 mg%.

*Prüfung dieses Resultates auf statistische Signifikanz.*

|                               |          |             |                                                                                          |
|-------------------------------|----------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 Aetherextrakt-Injektionen  | erzeugen | 1 Diabetes  | $\left\{ \begin{array}{l} p_1 = \frac{1}{18} \\ p_2 = \frac{16}{18} \end{array} \right.$ |
| 18 Alkoholextrakt-Injektionen | erzeugen | 16 Diabetes |                                                                                          |

1. Bezugssystem Differenz  $p_2 - p_1$

$$p_2 - p_1 = \frac{16}{18} - \frac{1}{18} = \frac{15}{18} = \frac{5}{6} = \underline{0.833} = D$$

2. Standard-Deviation  $\sigma$

$$p_0 = \frac{x_1 + x_2}{N_1 + N_2} = \frac{16 + 1}{18 + 18} = \frac{17}{36} = 0.47, \quad q_0 = 0.53$$

$$\begin{aligned} \sigma &= \sqrt{p_0 q_0 \left( \frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)} = \sqrt{0.53 \cdot 0.47 \left( \frac{1}{18} + \frac{1}{18} \right)} = \frac{1}{3} \sqrt{0.53 \cdot 0.47} \\ &= \frac{1}{3} \sqrt{0.25} = \frac{1}{30} \sqrt{25} = \frac{5}{30} = \frac{1}{6} = \underline{0.16667} \end{aligned}$$

3. Statistische Signifikanz  $\frac{D}{\sigma}$

$$\frac{D}{\sigma} = \frac{0.833}{0.1667} = \underline{4.98} \quad \text{Der entsprechende P-Wert liegt unter } \frac{1}{1000}$$

4. Schlussfolgerung:

Die Wahrscheinlichkeit  $P$ , dass der Unterschied zwischen den mit Aetherextrakt und den mit alkoholischem Extrakt injizierten Tieren zufallsbedingt ist, liegt weit unter 1 Promille; gleiche Versuchsbedingungen und gleiches Institut vorausgesetzt.

C) *Vergleich zwischen inaktivierten Extrakten einerseits und Extrakten von accidentell involvierten und nicht-involvierten Thymen anderseits*

Es wurden wässrige Emulsionen getestet, die nach vorgehend beschriebener Methode aus Alkoholextrakten hergestellt worden waren. In insgesamt 100 Injektionsversuchen wurden die Extrakte von 12 accidentell involvierten und 12 *nicht* involvierten Thymen, sowie 4 verschiedene Lymphknotenassortimente geprüft.

Bei 32 Kontrollversuchen wurden durch Alterung oder durch längeres Sieden inaktivierte Extrakte injiziert. Diese Kontrollversuche ergaben praktisch keine Veränderungen der Glucosetoleranz, abgesehen von zwei Ratten, die eine Glucosurie von 0.5 bzw. 1.0 % ohne Hyperglucämie aufwiesen.

Bei 68 Injektionsversuchen mit aktiven Extrakten zeigte es sich, *dass sowohl der accidentell involvierte wie auch der nicht-involvierte Thymus dieses diabetogene Prinzip enthalten. Ebenso konnte es in gewissen Lymphknotenextrakten nachgewiesen werden.*

Unter diesen 68 Injektionsversuchen mit aktiven Extrakten finden sich 25 Fälle, bei denen Blutglucosetiter zwischen 200 und 400 mg% registriert wurden; in 26 Fällen wurden Glucosurien von 2 bis 10 % erzeugt.

Es scheint jedoch ein quantitativer Unterschied zwischen nicht involviertem Thymus und accidentell involviertem Thymus zu bestehen: Vier accidentell involvierte Thymen zeigten einen deutlich höheren Titer an diabetogener Substanz, währenddem die übrigen sich in dieser Hinsicht nicht von den nicht-involvierten unterschieden.

## Graphische Darstellung der Versuchsergebnisse

### 1. 12 accidentell involvierte Thymen (K bis V)



Ordinaten: Blutglucose bzw. Uringlucose.

Abzissen: Anzahl der Versuche.

Fazit: 20 Kontrollinjektionen erzeugen 1 Glucosurie von 1 %.  
 48 Injektionen von accidentell involviertem Thymus  
 erzeugen 16 Blutglucosewerte über 200 mg%,  
 18 Glucosurien über 2 %.

Es wurden ausschliesslich aus Alkoholextrakt gewonnene Emulsionen verwendet.

Während die inaktivierten Kontrolleextrakte die Glucosetoleranz nicht beeinflussen, erzeugen die aktiven Emulsionen in beträchtlichem Prozentsatz Glucosurie und Hyperglucämie.

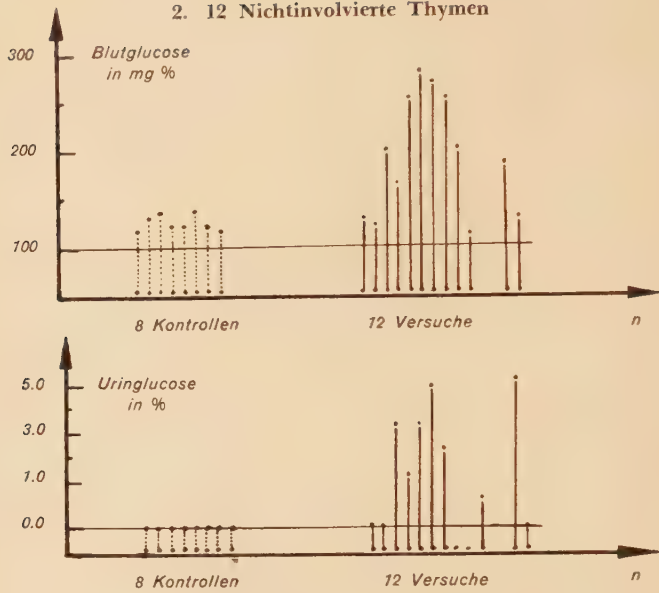
Blutglucosebestimmung und Uringlucosebestimmung ergänzen sich dabei gegenseitig, da meistens bei hohen Hyperglucämien ein Kreislaufkollaps mit Anurie bestand und kein Urin gewonnen werden konnte. Andererseits konnte bei geringen Hyperglucämien eindeutige Glucosurie nachgewiesen werden.

Tabellierung der Versuchswerte

| Kontrollen |                        |                     |
|------------|------------------------|---------------------|
| Thymus     | Blutglucose<br>in mg % | Uringlucose<br>in % |
| IK         | 112                    | neg.                |
| L          | 108                    | neg.                |
|            | 128                    | neg.                |
|            | 125                    | neg.                |
|            | 120                    | neg.                |
|            | 114                    | neg.                |
| M          | 101                    | neg.                |
|            | 112                    | neg.                |
|            |                        |                     |
| N          |                        |                     |
|            |                        |                     |
|            |                        |                     |
| O          |                        |                     |
|            | 100                    | neg.                |
|            | 123                    | neg.                |
| P          | 106                    | neg.                |
|            | 118                    | neg.                |
|            | 110                    | neg.                |
|            | 108                    | neg.                |
|            | 112                    | neg.                |
|            | 113                    | 1 %                 |
| Q          |                        |                     |
|            | 124                    | neg.                |
|            | 160                    | neg.                |
| R          |                        |                     |
|            |                        |                     |
|            |                        |                     |
| S          |                        |                     |
|            |                        |                     |
|            |                        |                     |
| T          |                        |                     |
|            |                        |                     |
|            |                        |                     |
| U          | 122                    | neg.                |
|            | 124                    | neg.                |
|            |                        |                     |
| V          |                        |                     |
|            |                        |                     |
|            |                        |                     |

| Versuche |                        |                     |
|----------|------------------------|---------------------|
| Thymus   | Blutglucose<br>in mg % | Uringlucose<br>in % |
| IK       | 202                    | ?                   |
| L        | 272                    | 10 %                |
|          | 140                    | 1 %                 |
|          |                        |                     |
| M        | 140                    | neg.                |
|          | 288                    | 1 %                 |
|          |                        |                     |
| N        | 300                    | 7 %                 |
|          | 180                    | 1 %                 |
|          | 122                    | 3 %                 |
|          | 120                    | ?                   |
|          |                        |                     |
| O        | 115                    | 1 %                 |
|          | 225                    | 10 %                |
|          | 115                    | 0.5 %               |
| P        | 220                    | 1 %                 |
|          | 260                    | 5 %                 |
|          | 166                    | 2 %                 |
|          | 180                    | 1 %                 |
|          | 225                    | ?                   |
|          | 200                    | neg.                |
|          | 115                    | 0.5 %               |
|          | 200                    | 5 %                 |
| Q        | 180                    | 3 %                 |
|          | 240                    | 2 %                 |
|          | 210                    | 5 %                 |
|          |                        |                     |
|          |                        |                     |
| R        | 140                    | neg.                |
|          | 190                    | 5 %                 |
|          | 180                    | ?                   |
|          | 140                    | 0.5 %               |
|          | 110                    | neg.                |
| S        | 170                    | 7 %                 |
|          | 168                    | 5 %                 |
|          | 110                    | neg.                |
|          | 250                    | 0.5 %               |
| T        | 190                    | 1 %                 |
|          | 200                    | 1 %                 |
|          | 106                    | 1 %                 |
|          | 102                    | neg.                |
| U        | 102                    | 0.5 %               |
|          | 124                    | 2 %                 |
|          | 140                    | 0.5 %               |
|          | 154                    | 1 %                 |
|          | 150                    | 5 %                 |
|          | 138                    | 2 %                 |
|          | 177                    | 3 %                 |
|          |                        |                     |
| V        | 400                    | 10 %                |
|          | 385                    | ?                   |
|          | 130                    | 0.5 %               |
|          | 101                    | neg.                |
|          | 117                    | neg.                |

## 2. 12 Nichtinvolvierte Thymen



Tabellierung der Versuchswerte

| Kontrollen (8) |                    |                  |
|----------------|--------------------|------------------|
| Nr.            | Blutglucose in mg% | Uringlucose in % |
| 1              |                    |                  |
| 2              | 108                | neg.             |
| 3              | 126                | neg.             |
|                | 129                | neg.             |
|                | 120                | neg.             |
| 4              | 120                | neg.             |
|                | 129                | neg.             |
|                | 118                | neg.             |
| 5              | 113                | neg.             |

| Versuche (12) |                    |                  |
|---------------|--------------------|------------------|
| Nr.           | Blutglucose in mg% | Uringlucose in % |
| 1             | 124                | neg.             |
|               | 118                | neg.             |
| 2             | 200                | 3 %              |
| 3             | 156                | 1 %              |
|               | 250                | 3 %              |
|               | 274                | 5 %              |
| 4             | 270                | 2 %              |
|               | 250                | ?                |
|               | 200                | ?                |
|               | 108                | 0.5 %            |
| 5             | 180                | 5 %              |
|               | 124                | neg.             |

Fazit: 8 Kontrollen: physiologische Werte.

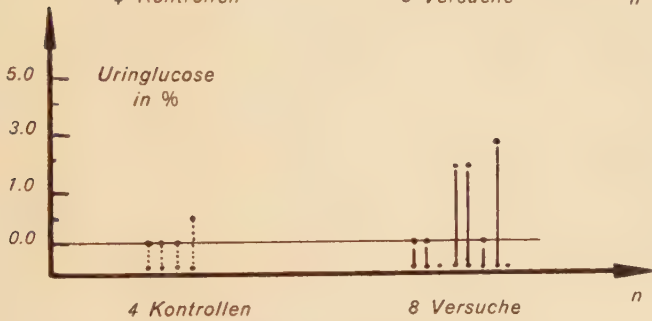
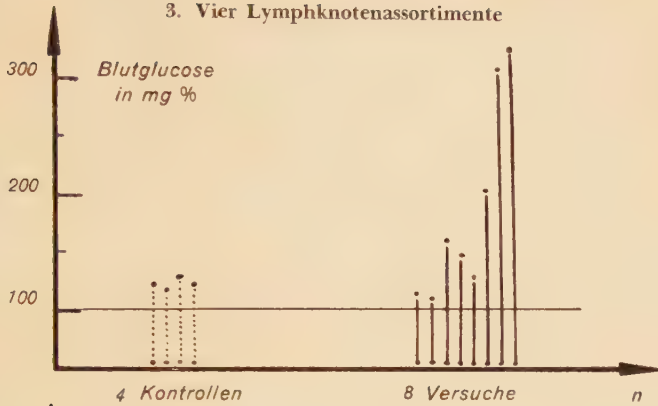
12 Versuche mit nichtinvolviertem Thymus erzeugen

6 Hyperglucämien über 200 mg%,

5 Glucosurien über 2 %.

Das diabetogene Prinzip ist also auch im nichtinvolvierten Thymus vorhanden.

### 3. Vier Lymphknotenassortimente



Tabellierung der Versuchswerte

| Kontrollen (4) |                    |                  |
|----------------|--------------------|------------------|
| Nr.            | Blutglucose in mg% | Uringlucose in % |
| 1              |                    |                  |
| 2              |                    |                  |
| 3              | 120                | neg.             |
|                | 117                | neg.             |
| 4              |                    |                  |
|                | 124                | neg.             |
|                | 120                | 0.5 %            |

| Versuche (8) |                    |                  |
|--------------|--------------------|------------------|
| Nr.          | Blutglucose in mg% | Uringlucose in % |
| 1            | 113                | neg.             |
|              | 112                | neg.             |
| 2            | 156                | ?                |
| 3            | 148                | 2 %              |
|              | 126                | 2 %              |
| 4            | 200                | neg.             |
|              | 304                | 3 %              |
|              | 334                | ?                |

Fazit: 8 Versuche mit Lymphknotenmaterial erzeugen  
 3 Hyperglucämien über 200 mg%,  
 3 Glucosurien über 2 %.

Das diabetogene Prinzip ist also auch in Lymphknoten enthalten.

### III. Zusammenfassung und Diskussion der Versuchsergebnisse

*Aus accidentell involviertem Kalbsthymus konnte mittels Alkoholextraktion eine wässrige Emulsion gewonnen werden, welche Glucosurie und Hyperglucämie erzeugt, wenn sie bei der Ratte intra-peritoneal injiziert wird. Die in gleicher Weise mit dem Ätherextrakt behandelten Kontrolltiere zeigten keine Veränderung der Glucosetoleranz.*

*In einer zweiten Versuchsserie konnte dieses diabetogene Prinzip auch im nichtinvolvierten Thymus sowie in Lymphknoten nachgewiesen werden.*

Es wird auf Seite 5 eine modifizierte eigene Methode vorgeschlagen, die es erlaubt, *einen beliebigen Extrakt auf diabetogene Aktivität zu testen*. Diese Methode liefert das Resultat innert ca. drei Stunden und fundiert auf einer Blutglucosebestimmung und einer Reduktionsprüfung des Urin. Sie ist somit von der früheren Methode von *Ch. Bomskov* (1), basierend auf der Leberglykogen-Bestimmung, losgelöst. Bei der Extraktion wird mit alkoholischen Extrakten gearbeitet, währenddem *Bomskov* und seine Nachuntersucher Aceton/Ätherextrakte verwendeten oder das Thymusmaterial peroral verfütterten.

Es besteht nun also scheinbar eine brauchbare Methode, die bei der Isolierung und chemischen Definition dieses diabetogenen Prinzips nützliche Dienste leisten dürfte. Die Methode kann auch quantitativ angewendet werden:

Grenzdosis = diejenige Dosis, die gerade Glucosurie erzeugt. Dabei wird eine Serie Ratten mit einer absteigenden Verdünnungsreihe injiziert.

Auf Grund von misslungenen Versuchen sowie von einigen zusätzlichen Versuchen konnten folgende Befunde erhoben werden:

1. Die Glucosurie ist ein viel sensibleres Symptom als die Hyperglucämie; es braucht also keine Koinzidenz zwischen Glucosurie und Hyperglucämie zu bestehen.

2. Die wässrige Emulsion verliert ihre Aktivität sehr rasch, wenn sie bei Zimmertemperatur aufbewahrt wird. Bei minus 10 Grad scheint sie längere Zeit haltbar zu sein.

3. Sieden der Emulsion während 10 Minuten zerstört die diabetogene Aktivität. Erhitzen auf 90 Grad während 2 Minuten scheint die Aktivität nicht wesentlich zu vermindern.

4. Von allen testierten Thymen wurden H-Sudan-Präparate hergestellt. Es scheint, dass gerade diejenigen accidentell involvierten Thymen einen besonders hohen Titer an diabetogener Substanz aufweisen, welche eine starke Lipoidspeicherung in den Reticulumzellen der Rinden/Mark-Grenze zeigen. Wegen der geringen Zahl dieser Koinzidenzen (3 Fälle) kann aber für diese Annahme in dieser Arbeit keine Signifikanz erreicht werden.

#### *Diskussion:*

Diese experimentellen Resultate und insbesondere der Nachweis des diabetogenen Stoffes im Lymphknotenmaterial können durch zwei grundsätzlich verschiedene Arbeitshypothesen erklärt werden:

a) Das diabetogene Prinzip entsteht beim Abbau von lymphatischen Elementen. Es ist streng an die lymphatischen Organe gebunden und ist somit eine *spezifische* Eigenschaft des lymphatischen Systems.

b) Das diabetogene Prinzip ist ein *unspezifisches* Produkt des Reticulum. Es ist somit in allen Organen nachweisbar, die Reticulumzellen enthalten. Da zufolge der Reduktion der lymphatischen Rinde im accidentell involvierten Thymus pro Gewichtseinheit mehr Reticulum vorhanden ist, würde sich der erhöhte Titer zwanglos erklären lassen.

Welche dieser beiden gegensätzlichen Hypothesen realisiert ist, kann nur durch weitere Experimente abgeklärt werden. Es werden z. B. analoge Versuche mit Knochenmark, Leber, Milz, Muskulatur etc. vorgeschlagen, sowie die Isolierung dieses diabetogenen Prinzips. Diese Untersuchungen dürften dann neue Gesichtspunkte in der Pathogenese des Diabetes eröffnen.

## IV. Zusammenfassung

Es konnte bestätigt werden, dass sich im Kalbsthymus ein Prinzip nachweisen lässt, das bei der Ratte Glucosurie und Hyperglucämie erzeugt. Dieses diabetogene Prinzip ist besonders reichlich in gewissen accidentell involvierten Thymen vorhanden. Es kann durch Alkoholextraktion gewonnen werden. Es wird eine neue eigene Methode zur Testung auf diabetogene Aktivität vorgeschlagen. Diese Methode liefert das Resultat innert drei Stunden und ist von grösseren Hilfsmitteln unabhängig.

## V. Schlusswort

Herrn Professor Dr. H. U. Zollinger, Prosektor des Pathologischen Institutes der Universität Zürich, danke ich für seine Mitarbeit an dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. H. Mooser, Herrn Dr. med. vet. V. Allenspach, Herrn Dr. chem. H. Würsch für die freundliche Unterstützung und Beratung.

## VI. Literatur-Verzeichnis

1. *Ch. Bomskov*: Zeitschrift für klin. Medizin 139, 96 (1941)  
*Ch. Bomskov und L. Sladovic*: Pflügers Archiv für Physiologie 243, 610 (1939/40)  
*Ch. Bomskov und A. Kaula*: Pflügers Archiv für Physiologie 245, 493 (1942)
2. *B. Wells et al*: Proc. Soc. Exp. Biol. 49, 473 (1942)  
*G. Georgiades und K. Uiberrak*: Klin. Wochenschrift, Band 21, 1100 (1942)  
*E. Huf und O. Ripke*: Pflügers Archiv f. Physiologie 245, 802 (1942)
3. *J. A. Hammar*: Die normal morphologische Thymusforschung im letzten Vierteljahrhundert. Joh. Ambr. Barth Verlag, Leipzig (1936)
4. *H. Selye*: Stress. ACTA-Verlag, Monteval (1950)
5. *C. Hart*: Thymusstudien I, II. Ueber das Auftreten von Fett im Thymus. Virchows Archiv 207, 27 (1912)

## VII. Curriculum vitae

Ich wurde am 8. Februar 1927 als Bürger der Gemeinde Dulliken im Kanton Solothurn in Zürich geboren. Ich besuchte von 1933 bis 1939 die Primarschule in Zürich und trat dann an das kantonale Gymnasium in Zürich über, wo ich im Herbst 1945 das Maturitätszeugnis erhielt.

Im Herbst 1945 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich und absolvierte im Herbst 1951 in Zürich das schweizerische Staatsexamen. Ich vollendete längere ärztliche Praktika am Bezirksspital Langenthal, an der chirurgischen Abteilung des Kinderspitals Zürich und an der Augenklinik in Zürich.

Im ersten Halbjahr 1952 besuchte ich den Tropenkurs für Aerzte am Schweizerischen Tropeninstitut in Basel und erhielt das Diplom für Tropenmedizin.





